

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

FEINSTRUKTUREN VON GLOMERULUS-
KAPILLAREN BEI ERHÖHTER PERMEABILITÄT
FÜR EIWEIß

Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei
Minimal-change-Nephrose und perimembranöser
Glomerulonephritis.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz dem
Fachbereich Medizin vorgelegt.

von Sonja L e p p e k
aus Kaiserslautern

Mainz, 1984



Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

FEINSTRUKTUREN VON GLOMERULUS-
KAPILLAREN BEI ERHÖHTER PERMEABILITÄT
FÜR EIWEIß

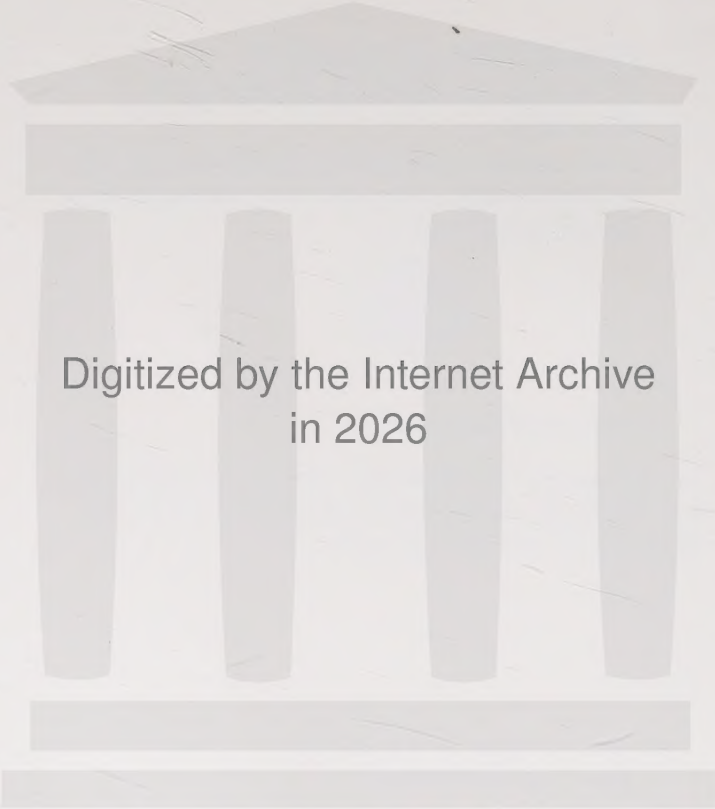
Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei
Minimal-change-Nephrose und perimembranöser
Glomerulonephritis.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz dem
Fachbereich Medizin vorgelegt.

von Sonja L e p p e k
aus Kaiserslautern

Mainz, 1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554402_0038

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. W. Ketterl
1. Gutachter: Prof. Dr. med. W. Thoenes
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H.J. Rumpelt

Tag der mündlichen Prüfung: 23. MAI. 1984

G L I E D E R U N G

1. Einleitung
2. Morphologische Technik
 - 2.1 Histologie
 - 2.2 Immunhistologie
 - 2.3 Elektronenmikroskopie
3. Herstellen von dreidimensionalen (Wachs-) Modellen
4. Kurze klinische und morphologische Charakterisierung der untersuchten Fälle
 - 4.1 Minimal-change- Nephrose
 - 4.2 Perimembranöse Glomerulonephritis
 - 4.3 Kontrollfälle
5. Ergebnisse
 - 5.1 Minimal-change- Nephrose
 - 5.1.1 Basalmembran
 - 5.1.2 Epithelbelag
 - 5.1.2.1 Fußfortsätze
 - 5.1.2.2 Schlitzporen
 - 5.1.3 Endothel
 - 5.2 Perimembranöse Glomerulonephritis
 - 5.2.1 Immundepots
 - 5.2.1.1 im elektronenmikroskopischen Routinepräparat
 - 5.2.1.2 im Modell
 - 5.2.2 Basalmembran
 - 5.2.2.1 im elektronenmikroskopischen Routinepräparat
 - 5.2.2.2 nach Versilberung
 - 5.2.3 Epithelbelag
 - 5.2.3.1 Fußfortsätze
 - 5.2.3.2 Schlitzporen
 - 5.2.3.3 Semiquantitative Daten über die Schlitzporen
 - 5.2.4 Endothel
6. Diskussion
 - 6.1 strukturelle Grundlagen der erhöhten Permeabilität für Eiweiß
 - 6.2 dreidimensionale Gestalt der Immundepots bei der perimembranösen Glomerulonephritis
7. Zusammenfassung
8. Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG

Die Blut-Harn-Schranke im Glomerulus muß zwei Prinzipien der Filtration in sich vereinen: Einen möglichst hohen Grad von Durchlässigkeit für Wasser und Solute und einen möglichst geringen Grad von Durchlässigkeit für Proteine. Die Elektronenmikroskopie hat durch Aufklärung der Feinstrukturen der Glomeruluskapillaren die entscheidende Grundlage für das Verständnis dieses elementaren Vorganges der Harnbereitung gelegt (HALL 1957, RHODIN 1958, THOENES 1961; dort weitere Lit.). Obwohl in neuerer Zeit durch Anwendung moderner histochemischer Verfahren die physikochemischen Eigenschaften des Filters, speziell dessen Interaktion mit dem Bluteiweiß genauer erforscht worden sind (FARQUHAR 1960) birgt die pathologische Proteinurie im Glomerulus noch zahlreiche Probleme. Sie betreffen u.a. den Vorgang der Eiweißpermeation durch den Wall des visceralen Epithels. Zwar verfügen wir durch die Kombination von Durchstrahlungs- und Rasterelektronenmikroskopie über eine recht genaue dreidimensionale Vorstellung vom Aufbau dieser Schicht der Kapillarwand, jedoch gilt das nicht in ausreichendem Maße für die intrazelluläre Dimension und für den subepithelialen Raum. Dieser kann genauer nur durch Ultradünnschnittserien erschlossen werden. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode auf zwei Glomerulusläsionen mit großer Proteinurie - die minimal-change-Nephrose und die perimembranöse Glomerulonephritis - angewendet. Dabei wurden neben morphologischen Erhebungen besonders zwei Probleme untersucht, der Vakuolen- bzw. Kanälchentransport und die feinere Morphologie der Immundepots.



2. MORPHOLOGISCHE TECHNIK

2.1. Histologie

Die Fixierung des Biopsiematerials erfolgte in 4%iger Formaldehyd-Lösung, gepuffert mit Sörensen-puffer pH 7,3, oder nach Dubosq-Brazil. Die Entwässerung fand in der aufsteigenden Alkoholreihe statt. Über die Intermedien Methylbenzoat und Benzol erfolgte die Einbettung in Paraplast. Anfertigung von 3-4 μm dicken Schnitten.

Anschließend wurden folgende Färbungen durchgeführt: HE-Färbung, Trichromfärbung nach Masson-Goldner, Trichromfärbung nach Pearse, PAS-Färbung und Hämalaun-färbung.

2.2. Immunhistologie

Die immunfluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen wurden von Prof. Dr. G.H. Thoenes, Immunbiologisches Labor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München, durchgeführt. Die entsprechenden Befunde sind jeweils im Auszug wiedergegeben.

2.3. Elektronenmikroskopie

Fixiert wurden die 1 mm³ großen Teilstücke der Biopsiezylinder in 2,5%iger Glutaraldehydlösung, gepuffert mit 0,1 m molarem Phosphatpuffer, pH 7,3 bei einer Temperatur von 4°C. Die Gewebewürfel wurden 2x15 Minuten in Phosphatpuffer ausgewaschen. Die Nachfixierung erfolgte in 1%iger Osmiumtetroxyd-Lösung, worauf sich wieder eine Auswaschung 2x15 Minuten in 0,1 m molaren Phosphatpuffer anschloß. In der aufsteigenden Alkoholreihe fand die Dehydratation statt. In Gelatine kapseln wurde die Einbettung mit Epon als Einbettungsmedium vorgenommen. Der Prozeß der Polymerisation dauerte 2 Tage bei einer

Temperatur von 60°C im Brutschrank. Nach dem "trimming" der Gewebestücke wurden mit dem Reichert Ultramikrotom (OmU2) zunächst Semidünnschnitte angefertigt, um den Bereich für die Ultradünnschnitte auszuwählen.

Die Serien von Ultradünnschnitten wurden auf mit Formvar-Folie beschichteten Kupfereinschlißblenden aufgefangen. Mit Bleicitrat (Reynolds) und Uranylacetat erfolgte die Nachkontrastierung. Silberimprägnation (nach Movat) wurde an Ultradünnschnitten der Biopsie mit perimembranöser Glomerulonephritis vorgenommen.

Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Elektronenmikroskop Philips EM 301 hergestellt bei Vergrößerungen von 5000 bis 20 000 fach.

3. HERSTELLEN VON DREIDIMENSIONALEN (WACHS-) MODELLEN DER IMMUNDEPOTS

Die dreidimensionale Rekonstruktion der elektronenmikroskopisch dargestellten Immundepots beruht auf folgender Voraussetzung: Ein elektronenmikroskopischer Schnitt hat eine Dicke von ca. 75 nm. Bei einer elektronenmikroskopischen Vergrößerung der Immundepots von 20 000, wie sie für die Serienaufnahmen verwendet wurden, würde die Dicke des Schnittes $75 \times 20\,000 = 1\,500\,000 \text{ nm} = 1,5 \text{ mm}$ betragen. Auf dieser Grundlage wurden von den elektronenmikroskopischen Serienaufnahmen die Umriss der Immundepots auf Transparentpapier übertragen. Dabei wurden zur dreidimensionalen Passgenauigkeit bestimmte Fixpunkte und -linien (z.B. die Krümmung der Kapillarschlinge) ebenfalls auf dem Papier gekennzeichnet. Anhand des Transparentpapiers wurden nun die Umriss der Immunablagerungen in 1,5 mm dicke Wachsplatten (GEBDI-Modellierwachs) eingeritzt. Mit einem Lötkolben wurden die meist ovalen Formen der Depots aus dem Wachs heraus-

geschnitten. Mit Hilfe der Fixpunkte auf dem Papier konnten die einzelnen Schichten der Depots möglichst passgerecht übereinandergesetzt werden. Die Ränder wurden ebenfalls mit dem LötKolben zusammengeschmolzen zu einer Einheit.

Mit Hilfe eines Schnitteprotokolls wurden die (durch neues Anschneiden) entstandenen Lücken des dreidimensionalen Gerüsts rekonstruiert.

Auf diese Weise wurde die Gestalt der Immundepots in einer Tiefenausdehnung von ca. 2,5 μ m dargestellt.

⊕

4. KURZE KLINISCHE UND MORPHOLOGISCHE CHARAKTERISIERUNG DER UNTERSUCHTEN FÄLLE

Für die Serienschnittuntersuchungen wurden je 2 Fälle von Minimal-change-Nephrose (aus einer Gesamtzahl von 507 Fällen) und von perimembranöser Glomerulonephritis (aus einer Gesamtzahl von 189 Fällen), für die semi-quantitative morphometrische Auswertung noch weitere 9 Fälle von perimembranöser Glomerulonephritis herangezogen.

⊕: Die klinischen Daten wurden dankenswerterweise von folgenden Kliniken zur Verfügung gestellt: IV. Medizinische Klinik Nürnberg (Prof. Dr. Geßler), III. Medizinische Klinik Ludwigshafen (Prof. Dr. Brass), Medizinische Klinik des Städtischen Krankenhauses Gütersloh (Prof. Dr. Pippig) und Landeskinderklinik Neunkirchen-Kohlhof (Dr. Keuth).

4.1. Minimal-change-Nephrose (MCN)

4.1.1. Fall 1: Die Biopsie (B 5970) eines 2 jährigen Jungen mit folgender Anamnese:

3 Wochen nach einem Infekt traten Lid- und Gesichtsoedeme auf. Zusätzlich bestand eine Proteinurie und Erythrozyt-

urie. Durch eine Glucocorticoidtherapie trat kurzzeitig Besserung ein. Danach erfolgte ein Anstieg der Proteinurie und es kam zu einer massiven Hämaturie, was die Indikation zur Nierenbiopsie begründet.

Laborbefunde Urin: Proteinurie: Esbach 10%

Hämaturie: massenhaft

Leukozyturie: 40 Leukozyten/mm³

Laborbefunde Serum: Harnstoff: 24 mg%

Kreatinin: 0,6 mg%

Cholesterin: 473 mg%

Gesamteiweiß: 4 g%

Albumin 31%, Alpha-1-Globulin 7%, Alpha-

2-Globulin 34%, Beta-Globulin 16%,

Gamma-Globulin 12%.

Der Blutdruck war unauffällig (115/60 mm Hg).

Lichtmikroskopischer Befund:

Das übersandte Nierenexcidat zeigt mehr als 20 Glomeruli. Bei gut entfalteten Kapillarschlingen mit zarten Basalmembranen sind die Mesangialregionen geringfügig verbreitert infolge teils einer Matrix- und teils einer andeuteten Zellvermehrung. Interstitium, Gefäße und Tubuli sind unauffällig.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Die glomerulären Kapillarschlingen zeigen durchgehend erhaltene Basalmembranen, die z.T. völlig normal aussehen, z.T. etwas dünner als normal erscheinen. Die viszerale Epithelzellen (Podozyten) sind praktisch an allen Schlingen umgestaltet unter Ausbildung breiter Zytoplasmaplatten (sogenannte Fußfortsatzfusion).

Diagnose: Minimal-change-Nephrose.

4.1.2. Fall 2: Die Biopsie (B 6547) einer 39 jährigen Frau mit folgender Anamnese:

Seit einem Jahr bestanden Knöchelödeme mit rascher Ver-

schlimmerung im letzten Monat (Gewichtszunahme 9 kg in 2 Monaten). Nierensteine sind anamnestisch bekannt.

Laborbefund Urin: Proteinurie: Esbach 4-8%

Hämaturie: 0-1 Ery./Gesichtsfeld

Leukozyturie: 1-4 Leuko./ Gesichtsfeld

Laborbefunde Serum: Harnstoff: 27 mg%

Kreatinin: 0,8 mg%

Cholesterin: 375 mg%

Gesamteiweiß: 4,7 g%

Albumin 58,3%, Alpha-1-Globulin 3,7%,

Alpha-2-Globulin 14,6%, Beta-Globulin 12%,

Gamma-Globulin 16%.

Der Blutdruck schwankte zwischen 140 und 160 systolisch und 85 bis 100 mm Hg diastolisch.

Zur Untersuchung kam ein 7 mm langer Biopsiezylinder.

Lichtmikroskopischer Befund:

In diesem Anschnitt sind 20 Glomeruli zu erkennen. Infolge einer Matrixvermehrung zeigen sich hin und wieder geringfügige Verbreiterungen der Mesangialregionen. Die Basalmembranen stellen sich dünn dar und auch Interstitium und Gefäße scheinen unauffällig. Im Bereich des proximalen Tubulus findet sich eine geringe hyalintropfige Eiweißspeicherung.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Elektronenoptisch sieht man neben einer mäßiggradigen Vermehrung der Mesangiummatrix vornehmlich eine sogenannte Fußfortsatzverschmelzung der Podozyten im Bereich der Glomeruli. Das Zytoplasma dieser Zellplatten weist zahlreiche Vakuolen auf. Die Basalmembranen stellen sich überwiegend normal dar, lediglich finden sich leichte Dickenschwankungen.

Diagnose: Minimal-change-Nephrose.

4.2. Perimembranöse Glomerulonephritis (pmGN)

4.2.1. Fall 1: Die Biopsie (B 5838) einer 73-jährigen Frau, die an einem nephrotischen Syndrom erkrankte.

Laborbefunde Urin: Proteinurie: 7,2 g/Tag

Hämaturie: 4-5 Ery./Gesichtsfeld

Leukozyturie: 4-5 Leuko./Gesichtsfeld

Laborbefunde Serum: Harnstoff: 48 mg/l

Kreatinin: 1,9 mg%

Cholesterin: 620 mg%

Gesamteiweiß: 4,3 g%

Albumin 30%, Alpha-1-Globulin 9%,

Alpha-2-Globulin 33%, Beta-Globulin 16%,

Gamma-Globulin 12%.

Blutdruck: 125/75 mm Hg.

Zur Untersuchung kamen 2 Nierenexcidatstückchen.

Lichtmikroskopischer Befund:

Histologisch sind ca. 30 Glomeruli im Schnitt getroffen, wovon 2 total verödet sind. Die Mesangiummatrix ist vermehrt, so daß die Mesangiumregion herdförmig verbreitert erscheinen. Die Mehrzahl der Basalmembranen ist etwas starr, aber kaum verdickt. In der Silberfärbung erkennt man jedoch auf der Außenseite derselben eine feine Zähnelerung (Spikes). Die Harnkanälchen sind z.T. etwas auseinandergedrängt durch die diffuse Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Vereinzelt sieht man Rundzellinfiltrate im Interstitium. Die proximalen Tubuluszellen zeigen eine feintropfige Proteinspeicherung. Vereinzelt enthalten die Lumina distaler Tubuli Proteinzylinder. Ein paar Tubuli sind atrophisch und zeigen verdickte Basalmembranen. Die Arteriolen lassen sektorenförmige Hyalinosen erkennen.

Immunfluoreszenzmikroskopischer Befund:

Es sind ca. 10 Glomeruli zu erkennen, deren sämtliche Schlingen IgG- und C₃ - positiv sind. Dabei handelt es sich um dicht beieinander liegende granuläre Depots auf

der Schlingenaußenseite. Des weiteren finden sich feinste IgG- und C₃-positive Ablagerungen im Bereich der Gefäßinnenseite von Arteriolen und vereinzelt in der Zirkumferenz von Tubuli.

IgA zeigt sich schwach positiv im Bereich der Glomeruli, wohingegen IgM negativ ist.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Im Bereich der glomerulären Kapillarschlingen sieht man auf der epithelialen Seite dicht bei dicht gelegene, z.T. recht große elektronendichte Immundepots, die durch feine Basalmembranvorsprünge (entsprechend den lichtmikroskopischen Spikes) getrennt werden. Die Basalmembranen sind etwas unregelmäßig dick. Die Fußfortsätze der viszeralen Epithelzellen sind weitgehend durch breite Plattenbildungen ersetzt. Das Endothel zeigt die übliche Fenestrierung bzw. Porenbildung.

Diagnose: Perimembranöse Glomerulonephritis Grad II (nach Ehrenreich und Churg).

4.2.2. Fall 2: Biopsie (B 4626) eines 51 jährigen Mannes mit folgender Anamnese:

Vor einem Jahr traten zum ersten Mal prätibiale Ödeme auf, die spontan verschwanden und wiederkamen. Kurz darauf entwickelte sich eine Proteinurie und Hämaturie.

Laborbefunde Urin: Proteinurie: 2,1-4,8 g/Tag

Hämaturie: 0-2 Ery./mm³

Leukozyturie: 5-10 Leuko./mm³

Laborbefunde Serum: Harnstoff: 38 mg%

Kreatinin: 0,7 mg%

Cholesterin: 312 mg%

Gesamteiweiß: 5,1 g%

Albumin 56%, Alpha-1-Globulin 3%,

Alpha-2-Globulin 14%, Beta-Globulin 16%,

Gamma-Globulin 12%.

Blutdruck früher: 140/80 mm Hg, jetzt 170/100 mm Hg.

Untersucht wurde ein Nierenpunktionszylinder, bestehend aus 3 Teilstücken.

Lichtmikroskopischer Befund:

Es sind ca. 12 Glomeruli sichtbar, wobei ein Glomerulus verödet ist. Die meist leicht verbreiterten Basalmembranen wirken ausgesprochen starr. In der Silberfärbung zeigen die meisten Schlingen auf der Außenseite der Basalmembranen eine Zähnelung (spikes). Aufgrund einer Zell- und Matrixvermehrung sind die Mesangialregionen etwas verbreitert. Einzelne Tubuli sind atrophisch. Gelegentlich findet sich Eiweiß im Lumen der distalen Abschnitte. Interstitium und Arterien scheinen unauffällig. Die Arteriolen weisen ab und zu fleckförmige Hyalinosen auf.

Immunfluoreszenzmikroskopischer Befund:

Es finden sich 6 Glomeruli, die alle gleichförmig IgG-, C₃- und C₄-granulär positiv sind. Diese grobgranulären Depots liegen subepithelial an der Schlingenaußenseite. Die Gefäße sind stark C3 positiv.

Elektronenmikroskopischer Befund:

Auf der epithelialen Seite der mäßig verbreiterten Basalmembranen finden sich in unregelmäßigen Abständen große elektronendichte Immundepots. Die Fußfortsätze der Podozyten sind häufig zu Zellplatten umgeformt, während an anderen Stellen auch normal breite Fußfortsätze angetroffen werden.

Diagnose: Perimembranöse Glomerulonephritis Grad II.

4.2.3. Es wurden 9 weitere Fälle von perimembranöser Glomerulonephritis zur morphometrischen Bestimmung der Anzahl von Zellkontakten pro Basalmembranstrecke herangezogen:

Biopsie-Nr.	Alter (Jahre)	Geschlecht	Proteinurie
3630	38	männlich	0,3-2,1 g/24h
5795	38	männlich	5,8 g/24h
6674	57	männlich	2,2 g/24h
5774	57	männlich	5,2 g/24h
6074	20	männlich	1,8 g/24h
6129	52	männlich	8,8 g/24h
4824	40	weiblich	6,0 g/24h
5051	11	weiblich	6‰ Esbach
6092	3	weiblich	13‰ Esbach

4.3. Kontrollfälle

Als Kontrolle dienten Nierenbiopsien von 3 männlichen Patienten (23, 30 und 38 Jahre alt), bei denen im Rahmen von Operationen im Retroperitonealraum eine Nierenexcision zur Feststellung einer eventuellen Nierenschädigung vorgenommen worden war. Dieses Nierengewebe erwies sich mit allen Methoden (Lichtmikroskopie, Elektronenmikroskopie, Immunfluoreszenzmikroskopie) als normal.

5. ERGEBNISSE

5.1. Minimal-change-Nephrose

5.1.1. Basalmembran

Im Gegensatz zur perimembranösen Glomerulonephritis scheint die Basalmembran bei der sogenannten Lipidnephrose elektronenmikroskopisch weitgehend unverändert. Es finden sich geringfügige Dickenschwankungen, und streckenweise ist eine leichte Auflockerung auf der endothelialen Seite zu erkennen (Abbildung 7).

5.1.2. Viszerales Epithel (=Podozyten)

5.1.2.1. Zytoplasma mit Fußfortsätzen

Die normalerweise vorhandenen Fußfortsätze sind auf große Strecken des Schlingenverlaufes durch breite Platten ersetzt, so daß die Zahl der Schlitzporen pro

Streckeneinheit gegenüber der Norm vermindert ist.

Nahe der Auflagefläche treten ausgedehnte fibrilläre Verdichtungen im Zytoplasma deutlich hervor (Abbildung 1). Das Zytoplasma ist in der Regel reich an freien Ribosomen und strukturierten Zellorganellen. Vereinzelt finden sich Podozyten mit hellerem Zytoplasma, deren Zellorganellen in weiten Abständen gelegen sind. In großer Zahl finden sich mikrovilliähnliche Strukturen zum Kapselraum hin (Abbildung 1).

Einige Zellen erscheinen geradezu aufgetrieben durch eine Vielzahl von Vakuolen, wobei die Vakuolen oft nur durch schmale Zytoplasmastreifen voneinander getrennt sind (Abbildung 1). Diese Vakuolen weisen einen Durchmesser von 1-2 μ m auf, wobei die größeren Vakuolen in der Mehrzahl sind. Ihr Lumen ist hell und dabei überwiegend optisch leer, zum Teil enthalten sie jedoch ein lockeres, feinflockiges Material. Ihre Form reicht von kreisrund bis oval und kann auch unregelmäßig sein. Meist sind die Vakuolen größer, je näher sie dem Kapselraum gelegen sind (Abbildung 7). Diese größeren Vakuolen sind oft nur durch eine dünne Zytoplasmaschicht vom Kapselraum getrennt. Sie haben oft auch unregelmäßigere Formen und scheinen vom Kapselraum her etwas "eingedellt" (Abbildung 7). Pinozytotische Bläschen nahe der Basalmembranen finden sich ebenfalls in großer Zahl, und des Öfteren sieht man an einer größeren Vakuole kleine Ausstülpungen der Membran, von der Größe eines Pinozytosebläschens, offenbar einem Verschmelzungsstadium entsprechend (Abbildung 7, J). Auffällig ist auch, daß von der Vakuolenwand in das Vakuoleninnere nicht selten Mikrovilli hineinragen, die den auf der Außenseite der Podozyten entwickelten Mikrovilli gleichen.

Anhand von Serienaufnahmen (Abbildung 7) konnten die im zweidimensionalen Bild als Vakuolen bezeichneten Gebilde in ihrem dreidimensionalen Erscheinungsbild untersucht werden. So stellt sich zum Beispiel in den Abbildungen E bis R der Serie eine länglich gestaltete Vakuole

dar, die sich anhand der Serienaufnahmen von einem bis zum anderen Ende verfolgen läßt. Das recht häufige Aufspalten von größeren in kleinere Vakuolen, bzw. das Kommunizieren zweier Vakuolen miteinander, läßt sich in den Abbildungen K-M am linken Bildrand verfolgen. Daß es sich nicht nur um intrazelluläre Gebilde handelt, kann in den Abbildungen S und T beobachtet werden, wo die im linken Bildrand gelegene größere Vakuole in den Kapselraum einmündet. Die Mehrzahl der in Serie verfolgten Vakuolen hat eine längliche, parallel zur Kapillare, verlaufende Gestalt, so daß, durch die Methode bedingt, sich die meisten Vakuolen nicht in ihrer vollständigen Ausdehnung verfolgen lassen. In das Vakuoleninnere hineinragend, lassen sich viele Mikrovilli nachweisen (Abbildung 7, H-J) ähnlich den an der Außenseite der Podozyten gelegenen zahlreichen Mikrovilli.

5.1.2.2. Schlitzporen

Die Weite der Schlitzporen weist große Schwankungen auf. Überwiegend finden sich jedoch Schlitzporen von einer Weite um 25-60 nm, wie es den Verhältnissen in der normalen Niere entspricht. Vereinzelt lassen sich jedoch auch verengte Schlitzporen von einer Weite um 10 nm nachweisen und gelegentlich sind auch "closed junctions" zwischen den Epithelzellen zu sehen, wobei die Membranen der benachbarten Zellen miteinander zu fusionieren scheinen.

5.1.3. Endothel

Die Endothelauskleidung der glomerulären Kapillaren läßt keine Veränderungen erkennen.

5.2. Perimembranöse Glomerulonephritis

5.2.1. Immundepots

5.2.1.1. Im elektronenmikroskopischen Routinepräparat: Die subepithelial gelegenen Immundepots haben im zweidimensionalen Bild eine Längenausdehnung (parallel

zum Verlauf der Basalmembran), die zwischen 150 nm und 1500 nm schwankt. Auf der Schnittfläche zeigen sie eine teils rundliche, teils längsovale, teils langgestreckte beetartige Gestalt mit unregelmäßigen Außenkonturen. Ihre Substanz stellt sich bei stärkerer Vergrößerung granulär dar. Häufig sind die Ablagerungen von einem hellen Hof umgeben. An diese helle Umrandung der Immundepots schließen sich Zonen von Basalmembransubstanz an, die als längliche Gebilde die Ablagerungen z.T. septieren, zum Teil aber auch subepithelial der Kontur der Podozytenfortsätze folgen (Abbildung 2).

5.2.1.2. Im Modell:

Die dreidimensionale Ansicht als Rekonstruktion von elektronenmikroskopischen Serienschnitten zeigt, daß die Depots nicht rund, sondern ganz unregelmäßig, ja bizarr gestaltet sind. So erkennt man z.B. im Modell der Abbildung 3a vier Schwerpunkte, mit A, B, C und D bezeichnet, die unterschiedliche Form und Größe haben. Immer wieder bilden sich kleine Vorsprünge. Zudem erkennt man Brücken (D), die einzelne Schwerpunkte miteinander verbinden. Das heißt, die im zweidimensionalen Schnitt isoliert erscheinenden Immundepots stehen in anderen Ebenen mit benachbarten Depots in Verbindung und sind in weiteren Ebenen wieder aufgezweigt (Abbildung 3).

Es liegt auf der Hand, daß das Modell nur einen kleinen Ausschnitt der Immunablagerungen einer Schlinge zeigt, also nur einen Teil eines entlang der gesamten Basalmembran entwickelten Netzwerkes von Immunablagerungen darstellt. Dabei läßt Abbildung 3 erkennen, daß die Lücken in diesem Netzwerk von lamellärem Basalmembranmaterial ausgefüllt werden, auch dann, wenn nur ganz schmale Spalten vorliegen. Auf das Modell bezogen bedeutet das, daß die dort erkennbaren Spalträume ausgefüllt zu denken sind mit Basalmembran-Lame.

5.2.2. Basalmembran

5.2.2.1. Im elektronenmikroskopischen Routinepräparat:

Die glomerulären Basalmembranen erscheinen unregelmäßig dick (450-900 nm) und vielfach unscharf konturiert. Die Binnenstruktur der Basalmembran stellt sich ebenfalls unregelmäßig dar und ist z.T. herdförmig aufgelockert.

5.2.2.2. In der Ultradünnschnittversilberung:

Das Silber, welches an die Basalmembran angelagert wird, führt zu einem scharfen Kontrast zwischen Basalmembran und Immundepots, da letztere Silber nicht annehmen (Abbildung 4a). Die Basalmembran stellt sich im Schnitt als Band dar, von dem mehr oder weniger senkrecht zum Basalmembranverlauf Vorsprünge ausgehen, die teils stummelförmig, teils als lange spitze oder keulenförmige Ausläufer bis zum abgehobenen viszerale Epithel reichen und die subepithelialen Depots unterteilen (Abbildung 4a). Zum Teil lassen diese Vorsprünge den Kontakt zur übrigen Basalmembran vermissen und liegen als längliche Gebilde subepithelial inmitten von Immunablagerungen.

In Flachschnitten kommt ein Muster irregulär verzweigter und anastomosierender Bänder ähnlich einem Filigranwerk zustande. Das Depotmaterial füllt dabei die Maschenräume des Filigranwerkes aus (Abbildung 4a). Manchmal sind Immundepots auch allseitig von Basalmembranmaterial umgeben. Dabei ist allerdings der an die Podozytenfortsätze grenzende Basalmembransaum meist dünner, so daß die subepitheliale Lage der Depots stets erkennbar bleibt.

5.2.3. Epithelbelag

5.2.3.1. Fußfortsätze II. und III. Ordnung:

Die Podozyten zeigen streckenweise noch normal gestaltete Fußfortsätze, überwiegend jedoch sind die Zellfortsätze verplumpt bis hin zu breiten Platten, die größere Flächen der Kapillarschlingen überdecken

(Abbildung 4b). Im Zytoplasma finden sich fibrilläre Strukturen die besonders in Nähe der Basalmembran Verdichtungen bilden (Abbildung 4b). Zellorganellen, insbesondere rauhes Endoplasmatisches Retikulum, sind zahlreich vorhanden (Abbildung 2). In der Nähe der Basalmembran finden sich zahlreiche kleinste Bläschen mit einem Durchmesser von 50-80 nm. Sie entsprechen wohl pinozytotischen Bläschen, denn einige sind zur Basalmembran hin geöffnet, also wohl gerade in ihrer Bildung begriffen. Die übrigen, meist optisch leeren Vakuolen in den Podozyten haben eine Größe von 0,2 bis höchstens 1,2 μ m im Durchmesser. Die größeren Vakuolen finden sich meist randständig, dem Kapselraum zugewandt. Die Form der Vakuolen wechselt dabei von kreisrund bis länglich oval; von besonders unregelmäßiger Gestalt sind die größeren, dem Kapselraum benachbarten Vakuolen. Ein Teil dieser Vakuolen wurde anhand von Serienschnitten dreidimensional untersucht. Dabei konnten einige von ihnen als erweiterte Zisternen des rauhen Endoplasmatischen Retikulums identifiziert werden. Der zum Teil spärliche Ribosomenbesatz war dabei nicht in jeder Schnittebene sichtbar (Abbildung 6). Als weitere Veränderung der Podozyten finden sich - wie bei der Minimal-change-Nephrose - zahlreiche mikrovilliartige Strukturen (50-80 nm im Durchmesser) an der freien Oberfläche der Zellen, die in den Kapselraum hineinragen.

5.2.3.2. Schlitzporen:

Zur Beurteilung der Schlitzporen wurden anhand von 11 Fällen von perimembranöser Glomerulonephritis insgesamt 597 Schlitzporen untersucht. Dabei wurden als normale Schlitzporen solche bezeichnet, welche eine Weite von 35-60 nm aufweisen und die darüberhinaus ein Schlitzdiaphragma aufzeigten. Anhand dieser Kriterien konnten etwa 78% der untersuchten Schlitzporen als normal bezeichnet werden (Abbildung 10). Die meist vorhandenen Schlitzmembranen zeigen bei

höherer Vergrößerung auch den zentralen Punkt ("dot"), dem das zentral gelegene Filament entspricht. Das Zytoplasma der angrenzenden Podozyten zeigt Verdichtungen in Höhe des Diaphragmas. Somit lassen die meist erhaltenen Schlitzmembranen im elektronenmikroskopischen Schnittbild (Routinepräparat) keine Strukturveränderungen erkennen (Abbildung 5a). Außer diesen regelrecht geformten Interzellularspalten finden sich gelegentlich auch einige Zellkontakte, die an Zonulae occludentes erinnern (Abbildung 5b). Eine Ausnahme stellen breite Lücken zwischen den benachbarten Zellfortsätzen dar, in welche Ausläufer der Depots hineinragen (Abbildung 5c). In diesen Fällen ist ein Schlitzdiaphragma nicht entwickelt.

5.2.3.3. Semiquantitative Daten über Fußfortsätze und Interzellularspalten

Gemessen wurde die Anzahl von Zellkontakten, bezogen auf eine Basalmembranstrecke von 10 μm (Zahl der Messungen s. Abbildung 8 und 9). Es wurden 11 Fälle von perimembranöser Glomerulonephritis untersucht und mit Messungen von 3 Fällen von normaler Niere verglichen. Während die Zahl der Fußfortsätze bei normaler Niere im Durchschnitt 16,8 pro 10 μm Strecke der Basalmembran beträgt, ist sie bei der perimembranösen Glomerulonephritis reduziert auf 4,9 pro 10 μm Basalmembranstrecke. Die Unterschiede zwischen der Zahl der Fußfortsätze bei normaler Niere und bei perimembranöser Glomerulonephritis ließen sich mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben bei einem Signifikanzniveau von $\alpha \leq 1\%$ sichern.

In Abbildung 11 ist die Höhe der Proteinurie in Beziehung gesetzt zur Zahl der Fußfortsätze pro 10 μm Basalmembranstrecke. Es ergibt sich, daß keine Korrelation besteht.

5.2.4. Endothel

Die Endothelauskleidung der glomerulären Kapillaren

läßt keine Veränderung erkennen.

6. DISKUSSION

Bei zwei Glomerulopathien mit großer Proteinurie - MCN und pmGN - wurden die Veränderungen an der glomerulären Schranke elektronenmikroskopisch und unter Zuhilfenahme von Dünnschnittserien untersucht. Dabei standen zwei Fragen im Vordergrund:

I. Nach den strukturellen Grundlagen der erhöhten Permeabilität für Eiweiß.

II. Nach der dreidimensionalen Gestalt der Immundepots bei der perimembranösen Glomerulonephritis.

I. Zur Frage der strukturellen Grundlage der erhöhten Permeabilität für Eiweiß

Da das glomeruläre Endothel Poren enthält, die selbst für große Proteinmoleküle frei durchgängig sind, verdienen besonderes Interesse:

1. Glomeruläre Basalmembran.
2. Viszerales Epithel (Podozyten), und zwar
 - 2a. deren Fußfortsätze mit den Schlitzporen,
 - 2b. intrazytoplasmatische Strukturen, wie
 - 2b α . Mikropinozytosevorgänge und
 - 2b β . Vakuolen bzw. perzelluläre Kanäle.

ad 1: Von der glomerulären Basalmembran ist bekannt, daß funktionell bedeutsame Veränderungen der effektiven Poren für Eiweiß sich nicht ohne weiteres im elektronenmikroskopischen Bild zu erkennen geben wie es z.B. bei der Minimal-change-Nephrose (FARQUHAR 1961) und bei den entsprechenden experimentellen Nephrose-Modellen der Aminonucleosidnephrose (ANDREWS 1977) der Fall ist. Bei der letzteren konnten FARQUHAR, WISSIG et al. (1961) mit Hilfe von Ferritin als Tracer zeigen, daß die morphologisch unauffällige Basalmembran für Protein verstärkt permeabel ist, so daß ein gleiches auch für die MCN anzunehmen ist.

Bei der perimembranösen Glomerulonephritis sind Basalmembranveränderungen vorhanden, die mit dem Grad der Erkrankung zunehmen (EHRENREICH und CHURG 1968). Sie hängen offenbar zusammen mit der Ablagerung der Immundepots, die die Störung der Basalmembranstruktur zumindest unterhalten. Wahrscheinlich liegen in beiden Fällen Veränderungen der elektrischen Ladung der Basalmembranproteine bzw. Glycoproteide vor, die für den Durchtritt der Bluteiweiße verantwortlich sind. Insgesamt besteht also kein Zweifel, daß qualitative Veränderungen der glomerulären Basalmembran eine wichtige Grundlage für die pathologische glomeruläre Proteinurie darstellen.

ad 2: Problematischer dagegen ist auch heute noch, was jenseits der erhöht permeablen Basalmembran mit dem vermehrt durchtretenden Eiweiß geschieht. Dies betrifft also den epithelialen Teil der glomerulären Schranke, welche deutliche morphologische Veränderungen erfährt, insbesondere die sogenannte Fußfortsatzfusion und die Vakuolenbildung. Da besonders bei der McN, aber auch bei der pmGN die normale Struktur der Fußfortsätze zugunsten breiter Plattenbildungen verschoben ist, ergibt sich die Frage, an welcher Stelle Eiweiß in den Kapselraum gelangen kann. Nach unseren vergleichenden Messungen finden sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von HAYNES (1981) in der normalen Niere ca. 17 Fußfortsätze pro 10 μm Basalmembranstrecke, während sich bei der pmGN im Durchschnitt lediglich 5 Zellfortsätze pro 10 μm Basalmembranstrecke messen lassen (Abbildung 8 und 9). Das bedeutet eine Reduktion der (wie auch immer gestalteten) Schlitzporen auf etwa 1/4 der ursprünglichen Zahl.

Somit ergibt sich eine widersprüchliche Situation: Zunahme der Eiweißpermeation, jedoch Abnahme der interzellulären Durchtrittsstellen (Schlitzporen). Folgende Wege für den Eiweißdurchtritt durch die Epithelschicht sind unter diesen Umständen zu diskutieren:

2 a: In den erhöht permeablen Glomeruli finden sich sowohl morphologisch unveränderte Schlitzporen als auch verbreiterte Schlitzporen sowie gelegentlich auch closed junctions die keine Schlitzdiaphragmata erkennen lassen. Ein gegenüber der Norm vermehrter Proteindurchtritt durch die verbliebenen, an Zahl reduzierten Schlitzporen muß grundsätzlich in Erwägung gezogen werden, zumal immer wieder verbreiterte oder regelrecht offene (diaphragmalo-lose) Schlitzporen gefunden werden. Aber auch die Schlitzporen mit strukturell normalem Aspekt, die zahlenmäßig vorherrschen (Abbildung 10) müssen für einen Durchtritt - trotz der sogenannten Feinfilterfunktion der Diaphragmen (VENKATACHALAM et. al. 1978) - in Betracht gezogen werden, da das konventionelle elektronenmikroskopische Bild eine verlässliche Aussage über das funktionelle Verhalten (z.B. erhöhte Permeabilität) nicht zuläßt. Somit kommen die Schlitzporen trotz ihrer verringerten Zahl als Durchlaßorte für die Proteinurie durchaus in Frage.

ad 2b: Gleichwohl ist - gerade im Hinblick auf die zahlenmäßige Reduktion der Schlitzporen - immer wieder nach Wegen durch den zytoplasmatischen Raum der Podozyten gesucht worden.

2b α : Mikropinozytose bzw. Zytopenmpsis

Schon FARQUHAR und PALADE (1960) konnten mit Hilfe von Ferritin als Tracer zeigen, daß die Podozyten im Bereich der Auflagefläche der Lamina rara externa der Basalmembran vermehrt Eiweiß per Mikropinozytose in das Zellinnere aufnehmen. Es konnte auch gezeigt werden, daß dieses Eiweiß in Lysosomen gelangt, welche vermehrt im Innern der Podozyten gefunden werden.

Dieses weist auf einen intrazytoplasmatischen lysosomalen Abbau hin. Jedoch blieb offen, ob eine echte Zytopenmpsis (MOORE und RUSKA 1957) in nennenswertem Umfang stattfindet. Von keiner Seite ist daher ein endozytotischer Bläschen-transport als bedeutsamer Weg für das permeierende Eiweiß angesehen worden. Auch in unseren Untersuchungen finden sich bei beiden untersuchten Glomerulopathien vermehrt pinozytotische Bläschen entlang der Basalmembran,

nicht jedoch auf der kapselwärtigen Seite der Podozyten. Somit ist eine Aufnahme von Eiweiß in die Podozyten zu unterstellen, jedoch ergeben sich keine Hinweise auf eine Zytopenmpsis als Regelmechanismus für die Eiweißpermeation durch das viscerele Epithel.

2bß: Vakuolen bzw. perzelluläre Kanäle.

Sowohl bei der pmGN als auch bei der McN weist das Zytoplasma der plump verbreiterten Podozyten eine Vielzahl verschieden gestalteter Vakuolen auf.

Unsere Untersuchungen mit Hilfe ultradünner Schnittserien sollten bei zwei glomerulären Erkrankungen mit großer Proteinurie klären, welche dreidimensionale Gestalt die Vakuolen der Podozyten aufweisen - mit Blickrichtung auf die Frage, ob und in welcher Form diese als Weg für permeierendes Eiweiß durch den visceralen Epithelwall in Frage kommen. Es lag nahe, diese Frage an menschlichem Material zu prüfen, da LANGER et. al. (1974) in Mikropunktionsexperimenten bei der Aminonukleosidnephrose der Ratte die Existenz sogenannter perzellulärer Kanäle zeigen konnten.

Während LANGER et. al. diese beiderseits offenen Kanäle als Weg für die Eiweißpermeation diskutierten, haben VENKATACHALAM et. al. (1978) aufgrund von Serienschchnittuntersuchungen ein System von Vakuolen als Transportmechanismus in Erwägung gezogen. Als Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen sind hervorzuheben:

1. Das menschliche Nierengewebe wurde zwar intravital (durch Nadelbiopsie) gewonnen, aber supravital (frühestens 2-3 Minuten nach Entnahme) fixiert.
2. Im Experiment wurde unter Aufhebung des natürlichen Druckgefälles Tracerprotein in den Kapselraum injiziert.
3. Auch LANGER et. al. konnten nicht in allen Fällen durchgehend offene Kanäle demonstrieren.

Zieht man diese drei Fakten in Rechnung, so geben die an menschlichem Material gewonnenen Befunde im wesentlichen 2 Interpretationsmöglichkeiten:

1. Es gibt im Bereich der Podozyten offene "per-

zelluläre Kanäle", die sich jedoch während der Zeit der Supravitalfixierung geschlossen haben und daher nur in ihrem intrazellulären Anteil gefunden werden konnten.

2. In den Podozyten gibt es bei großer Proteinurie "vakuoläre Kanäle", die permeiertes Bluteiweiß führen (der feinfleckige Inhalt gleicht dem Blutplasma im elektronenmikroskopischen Bild) und die dieses - möglicherweise pulsierend - in Abständen an den Kapselraum abgeben ("ausspucken"). Im letzteren Falle muß offen bleiben, ob diese Kanäle auch rhythmisch zum Basalmembranraum geöffnet werden oder ob das permeierende Eiweiß etwa durch Bläschentransport (Mikropinozytose etc.) in das Vakuolenlumen gelangt. Für die Möglichkeit, daß der Vakuoleninhalt zytoplasmatisch fortbewegt wird, spricht der enge Kontakt von Mikrofilamenten mit der Vakuolenmembran, der als charakteristisch gelten darf.

Für den Proteindurchtritt durch die Schicht des viszeralen Epithels am glomerulären Filter kommen somit grundsätzlich 2 Wege in Betracht:

1. Vakuoläre Kanäle (entweder ständig "perzellulär" offen oder modifiziert, d.h. pulsatorisch transportierend oder einseitig offen unter Zuhilfenahme der Zytopenmpsis).
2. Filtrationsschlitze zwischen den Fußfortsätzen, die zwar an Zahl reduziert, aber in ausreichender Zahl vorhanden sind.

Die Frage, welcher Weg bevorzugt benutzt wird, kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen nicht endgültig beantwortet werden.

II. Zur Frage der dreidimensionalen Gestalt der Immundepots bei pmGN

Im zweidimensionalen Dünnschnittbild stellen sich Immundepots (=aggregierte Immunkomplexe) an der

glomerulären Schlinge als mittelgradig elektronendichte Flecken dar, die im Bereich der Basalmembran gelegen sind.

Bei der pmGN liegen sie auf der Außenseite der Basalmembran (subepithelial) und haben unterschiedlich gestaltete Außenkonturen. Aus dem immunfluoreszenzmikroskopischen Bild sind sie als "granuläre" Ablagerungen bekannt (THOENES 1976), was eine im Prinzip runde bis kubische Gestalt vermuten läßt. Abgesehen vom Stadium 1 der pmGN, für das diese Annahme zutreffen könnte (das hier allerdings nicht untersucht wurde), ist jedoch die dreidimensionale Gestalt der Depots durchaus offen.

Daß sie auch komplizierter, als bisher angenommen, sein könnte, legen lichtmikroskopische Flachschnitte von versilberten Glomerulusschlingen nahe, die bei der pmGN nicht selten irreguläre korallenriffartige Muster erkennen lassen.

Anhand der Serienschnitte konnte im dreidimensionalen Bild gezeigt werden, daß es sich bei den Immundepots der pmGN im Stadium 2 nicht um einzelne ovaläre, sondern um ganz irregulär geformte Depots handelt, die durch Brücken untereinander verbunden sind (Abbildung 3).

Somit kommt, insgesamt gesehen, ein Netzwerk von Immunablagerungen zustande, welches sich flächenhaft zwischen Basalmembran und visceralem Deckepithel ausdehnt. Die Lücken sind durch reaktiv entstandene Basalmembranvorsprünge ausgefüllt. Diese müssen, der Form der Lücken entsprechend, längliche irreguläre Wände darstellen. Die Bezeichnung "spikes" für die letzteren ist also, dreidimensional gesehen, unrichtig. Das bestätigen elektronenmikroskopisch auch Bilder von Tangentialschnitten besonders in der Ultradünnschnittversilberung, wobei ein Muster ähnlich einem Filigranwerk zustande kommt. Somit entsprechen die zweidimensionalen "spikes" dreidimensional Basalmembranlamellen, die die Lücken zwischen benachbarten Immunablagerungen ausfüllen.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die morphologischen Veränderungen der glomerulären Schranke wurden bei zwei Glomerulopathien mit großer Proteinurie - pmGN und McN - anhand menschlicher Nierenbiopsien elektronenmikroskopisch und unter Zuhilfenahme von Dünnschnittserien dargestellt.

Im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchungen stand die Frage nach den pathologisch-anatomischen Grundlagen für die erhöhte Eiweißpermeabilität sowie nach der dreidimensionalen Gestalt der Immundepots bei der pmGN.

Neben der metrischen Auswertung des elektronenmikroskopischen Bildmaterials sowie ergänzender dreidimensionaler Rekonstruktion in Form von Wachsmodellen, ergaben die feinstrukturellen Untersuchungen folgende Ergebnisse:

1. Die im zweidimensionalen Bild als Vakuolen bezeichneten Gebilde stellen sich in Serienschnitten als länglich gestaltete Zisternen dar, die gelegentlich eine Einmündung in den Kapselraum zeigen. Diese intrazellulären vakuolären Kanäle bieten zusammen mit Mikropinozytosevorgängen oder auch, aufgrund der räumlichen Nähe von Mikrofilamenten, durch pulsatorischen Transport die Möglichkeit eines Proteindurchtritts.
2. Die Zahl der Schlitzporen ist ebenso wie die Zahl der Fußfortsätze pro Basalmembranstrecke reduziert. Die Mehrzahl der vorhandenen Schlitzporen zeigt sich jedoch morphologisch unverändert, so daß eine erhöhte Eiweißpermeation auch durch die Filtrations-schlitzte denkbar ist.
3. Während das zweidimensionale Bild eine rundliche Gestalt der Immundepots vermuten läßt, zeigt das räumliche Modell, angefertigt aufgrund von elektronen-

mikroskopischen Serienschnitten, unregelmäßig bis bizarr geformte Immundepots. Durch Brücken sind die einzelnen Vorsprünge der Depots miteinander verbunden, so daß ein Netzwerk von Immunablagerungen entsteht, dessen Lücken von lamellärem Basalmembranmaterial ausgefüllt werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDREWS, P.M.: Scanning electron microscopy of human and rhesus monkey kidneys. Lab. Invest. 32, 610 (1975)
2. ANDREWS, P.M.: Scanning electron microscopy of the nephrotic kidney. Virch. Arch. 17, 195 (1975)
3. ANDREWS, p.M.: A scanning and transmission electron microscopic comparison of Puromycin Aminonucleoside- induced nephrosis to hyperalbuminemia- induced proteinuria with emphasis on kidney podocyte pedicel loss. Lab. Invest. 36, 183 (1977)
4. ARAKAWA, M.: A scanning microscopy of the glomerulus of normal and nephrotic rats. Lab. Invest. 23, 489 (1970)
5. ARAKAWA, M.: A scanning electron microscopic study of the human glomerulus. Am. J. Pathol. 64, 457 (1971)
6. ARAKAWA, M.: A scanning electron microscopic study of the glomerulus. Lab. Invest. 27, 366 (1972)
7. BLAU, E.B., HAAS, J.E.: Glomerular sialic acid and proteinuria in human renal disease. Lab. Invest. 28, 477 (1973)
8. BOHLE, A.: Niere und Stoffwechsel, juxtaglomerulärer Apparat. VII. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, Tübingen 1970, herausgegeben von Bohle, A. und Schubert, G.E. Schattauer Verlag 1971
9. CARROLL, N., CROCK, G.W., FUNDER, C.C., GREEN, C.R., HAM, K.N., TANGE, J.D.: Scanning electron microscopy of Aminonucleoside- nephrosis. J. Pathol. 111, 37 (1973)
10. CAULFIELD, J.P., FARQUHAR, M.G.: The permeability of glomerular capillaries of Aminonucleoside- nephrotic rats to graded dextrans. J. Exp. Med. 142, 61 (1975)
11. CAULFIELD, J.P., REID, J.J., FARQUHAR, M.G.: Alterations of the glomerular epithel in acute Aminonucleoside- nephrosis. Lab. Invest. 34, 43 (1976)

12. CHANG, R.L.S.,
DEEN, W.M.,
ROBERTSON, C.R.,
BENNET, C.M.,
GLASSOCK, R.J. and
BRENNER, B.M.:
Permselectivity of the glomerular
capillary wall. J. Clin. Invest. 57
1272 (1976)
13. CHURG, J. and
GRISHMAN, E.:
Ultrastructure of glomerular disease:
a review. Kid. Int. 7, 254 (1975)
14. CHURG, J. and
GRISHMAN, E.:
Electron microscopy of glomerulonephritis.
Curr. Topics 61, 107 (1976)
15. EHRENREICH, T. and
CHURG, T.:
Pathology of membranous nephropathy.
Pathology Annual; edited by Sauers
p. 145 New York (1968)
16. FARQUHAR, M.G. and
PALADE, G.E.:
Segregation of ferritin in glomerular
protein absorption droplets. J. Bio-
phys. Biochem. Cytol. 7, 297 (1960)
17. FARQUHAR, M.G.
WISSIG, S.L. and
PALADE, G.E.:
Glomerular permeability. I. Ferritin
transfer across the normal glomerular
capillary wall. J. Exp. Med. 113,
47 (1961)
18. FARQUHAR, M.G. and
PALADE, G.E.:
Glomerular permeability. II. Ferritin
transfer across the glomerular capillary
wall in nephrotic rats. J. Exp. Med.
114, 699 (1961)
19. FARQUHAR, M.G.
editorial review
The primary glomerular filtration
barrier- Basement membrane or epithelial
slits. Kid. Int. 8, 197 (1975)
20. FELDMAN, J.D. and
FISHER, E.R.:
Chronic Aminonucleoside proteinuria.
Lab. Invest. 10, 444 (1961)
21. FISCHBACH, H.:
The morphologic cause of different
glomerulonephritis (examination of
repeat biopsies in 264 patients).
Curr. Topics 61, 155 (1976)
22. FISHER, E.R. and
HELLSTROM, H.R.:
Mechanism of proteinuria: functional
and ultrastructural correlation of
effects of infusion of homologous and
heterologous protein (bovine serum albumin)
in the rat. Lab. Invest. 11, 617 (1962)
23. GANG, N.F,
TRACHTENBERG, E.,
ALLERHAND, J.,
KALANT, J. and
MAUTNER, W.:
Nephrotoxic serum nephritis. III. corre-
lation of proteinuria, excretion of
glom. basement membrane - like protein
and changes in the ultrastructure of
glom. basement membrane as visualized
with Lanthanum. Lab. Invest. 23.
436 (1970)

24. GANG, N.F. and MAUTNER, W.: Studies on the mechanism of the onset of proteinuria in Aminonucleoside nephrosis. Lab. Invest. 27, 310 (1972)
25. GUNDERSEN, G. SEEFELDT, T and OSTERBY, R.: Glomerular epithelial foot processes in normal man and rats. Cell-tissue Res. 205, 147-155 (1980)
26. GRIFFITH, L.D., BULGER, R.E. and TRUMP, B.F.: The ultrastructure of the functioning kidney. Lab. Invest. 16, 220 (1967)
27. GRONIEWSKI, J., BICZYSKOWA, W. and WALSKI, M.: Electron microscope studies on the surface coat of the nephron. J. Cell. Biol. 40, 585 (1969)
28. HABIB, R. KLEINKNECHT, C and GUBLER Extramembranous glomerulonephritis in children: Report of 30 cases. Pediatrics 82, Nr. 5 754-766 (1973)
29. HALL, B.V. The protoplasmic basic of glomerular ultrafiltration. Amer. Heart J. 54, 1-9 (1957)
30. HAYNES, W.D.G. The normal human renal glomerulus. Virchows Archiv (Cell. path.) 133-158 (1981)
31. HOEDEMAEKER, P.J., FEENSTRA, K., NIJKEUTER, A. and ARENDS, A.: Ultrastructural localisation of heterologous nephrotoxic antibody in the glom. basement membrane of the rat. Lab. Invest. 26, 610 (1972)
32. JONES, D.B.: Correlative Scanning and Transmission electron microscopy of glomeruli. Lab. Invest. 37, 569 (1977)
33. JORGENSEN F.: Electron microscopic studies of normal glomerular basement membrane. Lab. Invest. 17, 416 (1967)
34. KANWAR, Y.S. FARQUHAR, M.G. Detachment of endothelium and epithelium from the glomerular basement membrane produced by Kidney perfusion with Neuraminidase. Lab. Invest. 3, 375-384 (1980)
35. KARNOVSKY, M.J. and RYAN, G.B.: Substructure of the glomerular slit diaphragm in freeze- fractured normal rat. kidney. J. Cell. Biol. 65, 233 (1975)
36. KARNOVSKY, M. J.: The structural bases for glomerular filtration in: Kidney Disease: Present study. Int. Acad. Patho. Monographie No. 20 (1979)

37. KEFALIDES, N.A. and FORSELL-KNOTT L.: Structural changes in the protein and carbohydrate components of glom. basement membrane in Aminonucleoside nephritis. *Biochemica et Biophysica Acta* 203, 62 (1970)
38. KELLEY, V.E. and CAVALLO, T.: An ultrastructural study of the glom. slit diaphragm in NZ B/W mice. *Lab. Invest.* 35, 213 (1976)
39. KELLEY, V.E. and CAVALLO, T.: Glomerular permeability (NZ B/W mice). *Lab. Invest.* 37, 265 (1977)
40. KLASSEN, J., SUGISAKI, T., MILGRAM, F. and Mc BLUSKEY, R.T.: Studies on multiple renal lesions in Heymann's nephritis, *Lab. Invest.* 25, 577 (1971)
41. KREISBERG, J.I. and KARNOVSKY, M.J.: Focal glomerular sclerosis in the fawn-hooded rat. *Am. J. of Pathology* 92, 637 (1978)
42. KÜHN, E., REALE, E. and WERMBTER, G.: The Glomeruli of the human and the rat kidney studie by freeze-fracuturing. *Cell. Tiss. Res.* 160, 177 (1975)
43. KUHN, K.W., RYAN, G.B., HEIN, S.J., GALASKE, R. and KARNOVSKY, M.J.: An ultrastructural study of the mechanism of proteinuria in rat nephrotoxic nephritis. *Lab. Invest.* 36, 375 (1977)
44. LANGER, K.H., PAUL, N. and THOENES, W.: Microinjection of tracer protein into the urinary space of the rat renal glomerulus in vivo. A new method for electron microscope study of the glomerular filtration apparatus. *Cytobiology* 7, 268 (1973)
45. LANGER, K.H., PAUL, N. and THOENES, W.: Demonstration of percellular channels in glomerular podocytes in aminonucleoside nephrosis. *Virchows Archiv B. Cell. Path.* 17, 91-96 (1974)
46. LATTA, H.: The glomerular capillary wall. *J. of Ultrastructure Research* 32, 526 (1970)
47. LATTA, H., JOHNSTON, W.H. and STANLEX, T.M.: Sialoglycoproteins and filtration barriers in the glomerular capillary wall. *J. of Ultrastructure Research* 51, 354 (1975)

48. LATTA, H. and JOHNSTON, W.H.: The glycoprotein inner layer of glom. capillary basement membrane as a filtration barrier. J. of Ultrastructure Research 57, 65 (1976)
49. MAHIEU, P. and WINAND, R.J.: Chemical structure of tubular and glom. basement membranes of human kidney. Eur. J. Biochem. 15, 520 (1970)
50. MICHAEL, A.F., FISH, A.J. and GOOD, R.A.: Glomerular localisation and transport of aggregated proteins in mice. Lab. Invest. 17, 14 (1967)
51. MICHAEL, A.F., BLAU, E. and VERNIER, R.L.: Glom. polyanion: alteration in Amino-nucleoside nephrosis. Lab. Invest. 23, 649 (1970)
52. MOORE, D.H. and RUSKA, H.: The base of the proximal convoluted tubule Cells of rat kidney. J. biophys. biochem. Cytol. 3, 457 (1957)
53. NEVINS, T.E., KIM, Y. and MICHAEL, A.F.: Polyanion and C-receptor of the glom. epithel. Lab. Invest. 37, 453 (1977)
54. OKABAYASHI, A., KONDO, Y. and SHIGEMATSU, H.: Cellular and histopathologic consequences of immunologically induced experimental glomerulonephritis. Curr. Topics of Pathol. 61, 1 (1976)
55. OLIVETTI, G., ANVERSA, P., RIGAMONTI, W., VITALI-MAZZA, L and LOUD, A.V.: Morphometry of the renal corpuscle during normal postnatal growth and compensatory hypertrophy. A light microscope study. J. of Cell Biology 75, 573 (1977)
56. REEVERS, W., CAULFIELD, J.P. and FARQUHAR, M.G.: Differentiation of epithelial foot processes and filtration slits. Lab. Invest. 39, 90 (1978)
57. RHODIN, J.: Electron mikroskopy of the kidney. Amer. J. Med. 24, 661-675 (1958)
58. RODEWALD, R. and KARNOVSKY, M.J.: Porous substructure of the glomerular slit diaphragm in the rat and mouse. J. of Cell Biol. 60, 423 (1974)
59. ROLLASON, T.P. and BREWER, D.B.: A scanning and transmission electron microscopic study of glomerular damage in the rat following heterologous serum albumin overload. J. Pathology 134, 39-56 (1981)
60. ROMEN, W., HEMPEL, K. and SCHULTZE, B.: Synthesis of the glomerular basement membrane in the rat kidney. Virch. Archiv B. Cell Path. 20, 125 (1976)

61. RYAN, G.B., LEVENTHAL, M. and KARNOVSKY, M.J.: A freeze- fracture study of the junctions between glom. epithelial cells in Aminonucleoside nephrosis. Lab. Invest. 32, 397 (1975)
62. RYAN, G.B., HEIN, S.J. and KARNOVSKY, M.J.: Glomerular permeability to protein. Lab. Invest. 34, 415 (1976)
63. SCHNEEBERGER, E. Glomerular permeability to protein molecules- its possible structural basis. Nephron 13, 7 (1974)
64. SCHNEEBERGER, E.E., LEBER, P.D., KARNOVSKY, M.J. and Mc CLUSKEY, R.T.: Altered functional properties of the renal glomerulus in autologous immune complex nephritis. J. of Exp. Med. 139, 1283 (1974)
65. SCHNEEBERGER, E.E. and GRUPE, W.E.: The ultrastructure of the glomerular slit diaphragm in autologous immune complex nephritis. Lab. Invest. 34, 298 (1976)
66. SCHNEEBERGER, E.E., COLLINS, A.B., LATTA, H. and Mc CLUSKEY, R.T.: Diminished glom. accumulation of colloidal carbon in autologous immune complex nephritis. Lab. Invest. 37, 9 (1977)
67. SEILER, M.W., RENNKE, H.G., VENKATACHALAM, M.A. and COTRAN, R.S.: Pathogenesis of polycation induced alterations (fusion) of glom. epithel. Lab. Invest. 36, 48 (1977)
68. SHARON, Z., SCHWARTZ, M.M. and LEWIS, E.J.: The glom. localisation and transport of aggregated Protamin-Heparin-Complexes. Lab. Invest. 37, 43 (1977)
69. SHEA, S.M. and MORRISON, A.B.: A stereological study of the glom. filter in the rat. J. of Cell Biol. 67, 436 (1975)
70. SHIBATA, S., SAKAGUCHI, H. and NAGASAWA, T. and NARUSE, T.: Nephritogenic glycoprotein. Experimental production of membranous glomerulonephritis in rats by a single injection of homologous renal glycopeptide. Lab. Invest. 27, 457 (1972)
71. TALLQUIST, G., PASTERNAK, A. and TÖRNROTH, T.: Indentations of the glom. basement membrane in renal diseases. Lab. Invest. 35, 327 (1976)
72. TAUGNER, R., BOLL, U., ZAHN, P. and FORSSMANN, W.G.: Cell junctions in the epithelium of Bowman's capsule. Cell Tiss. Res. 172, 431 (1976)

73. THOENES, G.H.: The Immunohistology of glomerulonephritis -distinctive marks and variability. Curr. Topics 61, 61 (1976)
74. THOENES, W. Die Mikromorphologie des Nephrons in ihrer Beziehung zur Funktion. Klin. W. Schrift 39, 504-518 (1961)
75. THOENES, W. Renale Behandlung der Proteine in morphologischer Sicht. In: Niere und Stoffwechsel, juxtaglomerulärer Apparat. VII. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, Tübingen 1970, herausgegeben von BOHLE, A., SCHUBERT, G.E. Schattauer Verlag 1971
76. THOENES, W. In-Vivo-Markierung der Glykokalyx des Säugernephrons mit Meerrettich-peroxidase. Cytobiol. Bd. 6, Heft 4, 487-491 (1972)
77. THOENES, W. Pathologische Anatomie der Glomerulonephritiden. Therapie, Woche 27, 7851 (1977)
78. THOENES, W.
THOENES, G.H.,
ANDERS, G. and
RUMPELT, H.J.: Nierenbiopsie- methodische Voraussetzungen zur vollen Nutzung der diagnostischen Aussagekraft. Nieren- und Hochdruckkrankheiten Nr. 5 (1978)
79. THOENES, W. Aktuelle Pathologie der Glomerulonephritis. Klin. W. Schrift 57, 799-814 (1979)
80. TÖRNROTH, T.: The fate of subepithelial deposits in acute poststreptococcal glomerulonephritis. Lab. Invest. 35, 461 (1976)
81. TÖRNROTH, T.
TALLQUIST, G.
PASTERNAK, A. and
LINDER, E. Nonprogressive, histologically mild membranous glomerulonephritis appearing in all evolutionary phases as histologically "early" membranous glomerulonephritis. Kidney Int. Vol. 14, 511-521 (1978)
82. TRUMP, B.F.
BENDITT, E.P. Electron microscopic studies of Human renal disease. Lab. Invest. Vol. 11, Nr. 9, 753 (1962)
83. VENKATACHALAM, M.A.
KARNOVSKY, M.J.
and COTRAN, R.S.: Glomerular permeability. Ultrastructural studies in experimental nephrosis using HRP as a tracer. J. Exp. Med. 130, 381 (1969)

84. VENKATACHALAM, M.A. An ultrastructural study of glomerular
 KARNOVSKY, M.J. permeability using Catalase and Per-
 FAHIMI, H.D. oxidase as tracer proteins. J. of
 and COTRAN, R.S.: Exp. Med. 132, 1153 (1970)
85. VENKATACHALAM, M.A. The struktural and molecular basis
 and RENNKE, H.G. of glomerular filtration.
 Circ. Research. 43, 337-347 (1978)
86. WEHNER, H. Histometrical glomerular studies on
 FEURER, F. and the kidneys in multiple myeloma and
 WEHNER, I.: in acute membranous glomerulonephritis.
 Path. Europ. 6, 422 (1971)

Herrn Prof. Dr. med. W. Thoenes, Leiter des Pathologisch-Anatomischen Institutes, danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, die zahlreichen Anregungen und die stets freundliche und ermutigende Hilfe bei der Fertigstellung der Arbeit und für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. H.J. Rumpelt danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferates.

Frau M. Müller danke ich ganz besonders für die hervorragenden technischen Arbeiten, sowie allen Mitarbeitern des Institutes für ihr freundliches Entgegenkommen.

B I L D M A T E R I A L

Abb. 1: Minimal-changes-Nephrose

Die Vakuolen (V) sind nur durch schmale Zytoplasmastreifen voneinander getrennt (→).

V, Vakuole; P, Podocyt; BM, Basalmembran.

Bleicitrat/Uranylacetat. Vergr. 16 330 fach.

、

Abb. 2: Perimembranöse Glomerulonephritis.

Großes, subepitheliales Immundepot (D) liegt inmitten strukturell veränderter Basalmembran (BM).

Zonen verdichteter Basalmembransubstanz rahmen das Depot (D) ein und folgen der Kontur der Podocyten (→).

Das Zytoplasma des angrenzenden Podocyten ist reich an rauhem Endoplasmatischem Reticulum (rER). E, Erythrocyt.

Bleicitrat/Uranylacetat. Vergr. 22 750 fach.

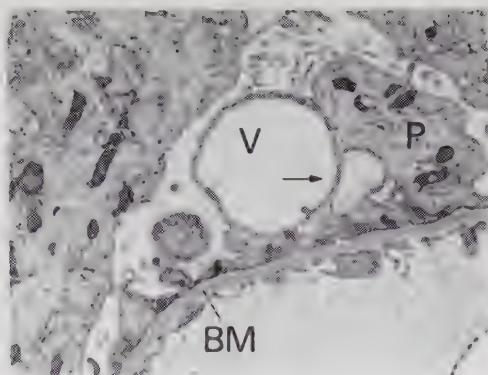


Abb. 1

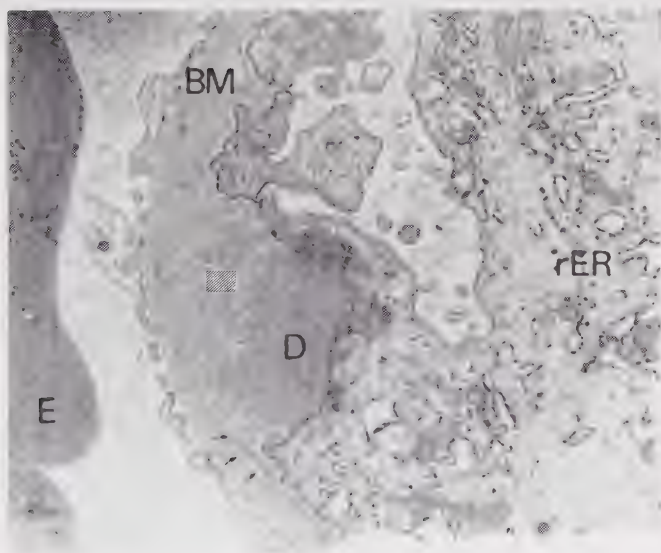


Abb. 2

Abb. 3 a,b: Die Wachsmodelle zeigen eine dreidimensionale Rekonstruktion von Immundepots bei der perimembranösen Glomerulonephritis.

a: es stellen sich vier Schwerpunkte dar (A,B,C,D), die durch Brücken miteinander in Verbindung stehen.

b: abschnittsweise sind die Immundepots nur durch schmale Spalten voneinander getrennt, während sie sich in anderen Ebenen durch Brückenbildung wieder vereinigen.

GEBDI-Modellierwachs. Vergr. 68 250 fach.

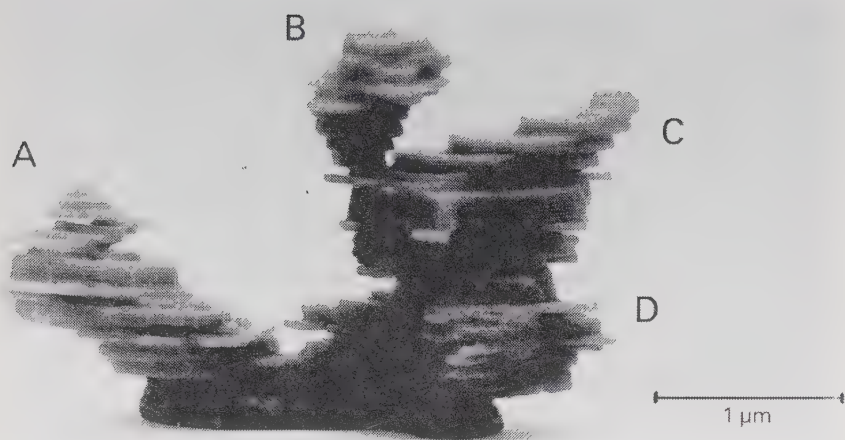


Abb. 3a



Abb. 3b

Abb. 4 a,b: Perimembranöse Glomerulonephritis.

- a: Basalmembranvorsprünge unterteilen
in Form stummelförmiger Ausläufer (→)
die Immundepots (D).
In Flachschnitten (*) kommt dabei
das Muster eines Filigranwerkes zustande.

Silberimprägnation nach MOVAT. Vergr. 8500 fach.

- b: zahlreiche subepitheliale Immundepots (D).
Plattenbildung der Podozyten (P).
BM, Basalmembran, Kap, Kapillarlumen.

Bleicitrat/Uranylacetat. Vergr. 17 750 fach.

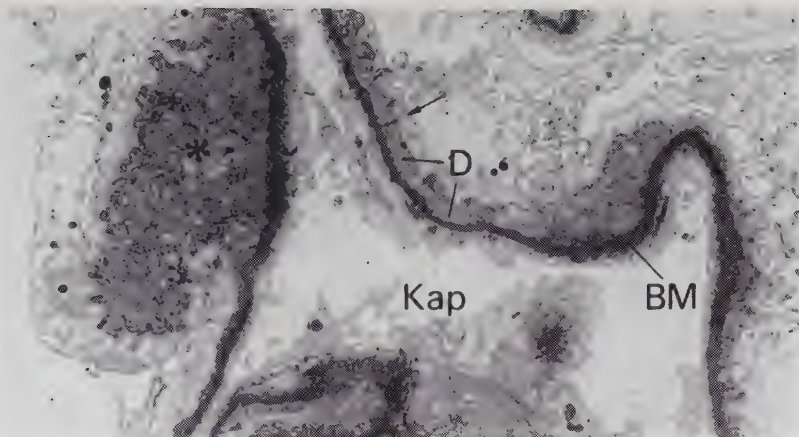


Abb. 4a

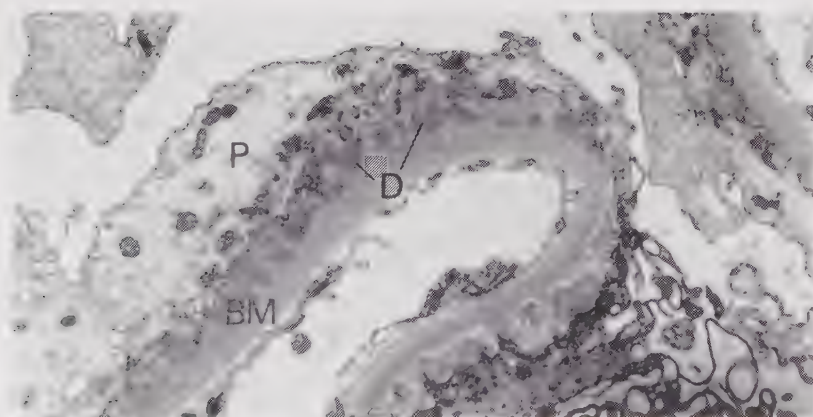


Abb. 4b

Abb. 5 a,b,c: Schlitzporen bei der perimembranösen
Glomerulonephritis.

- a: morphologisch unauffällige Schlitz-
pore (→) mit erhaltenem Schlitz-
diaphragma.
- b: "closed junction" ohne Schlitzdiaphragma
(→).
- c: diaphragmalose, "offene" Stelle mit
direktem Kontakt zum Kapselraum
(→).

BM, Basalmembran, Kap, Kapillarlumen.

Bleicitrat/Uranylacetat. Vergr. 22 750 fach.

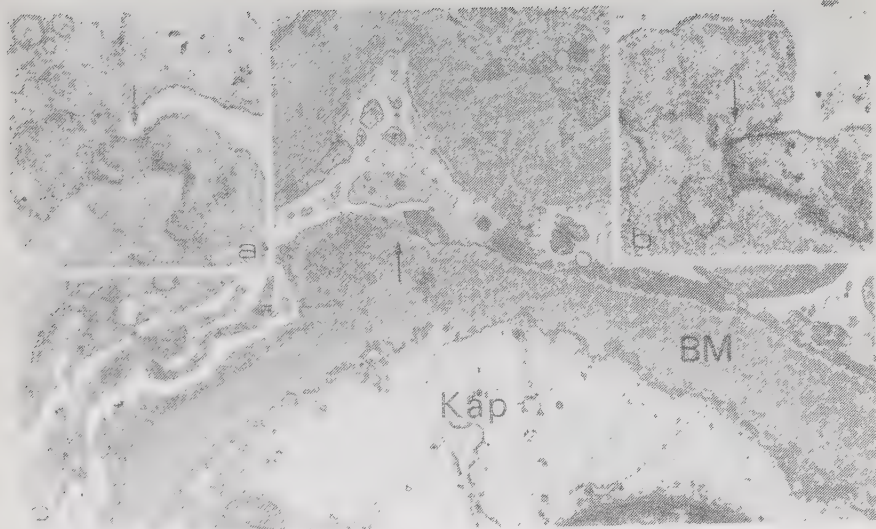


Fig 5a-c

Abb. 6 a,b: Perimembranöse Glomerulonephritis,
Ausschnitt einer Dünnschnittserie.
Vakuolär erweiterte Zisternen (Z) von
rauhem Endoplasmatischem Retikulum.
Der spärliche Ribosomenbesatz ist dabei
nicht in jeder Schnittebene sichtbar.

- a: Zisterne (Z) mit Ribosomenbesatz (→).
b: Zisterne (Z) ohne Ribosomenbesatz (→).
P, Podocyt, BM, Basalmembran,
D, Immundepot.

Bleicitrat/Uranylacetat. Vergr. 30 030 fach.

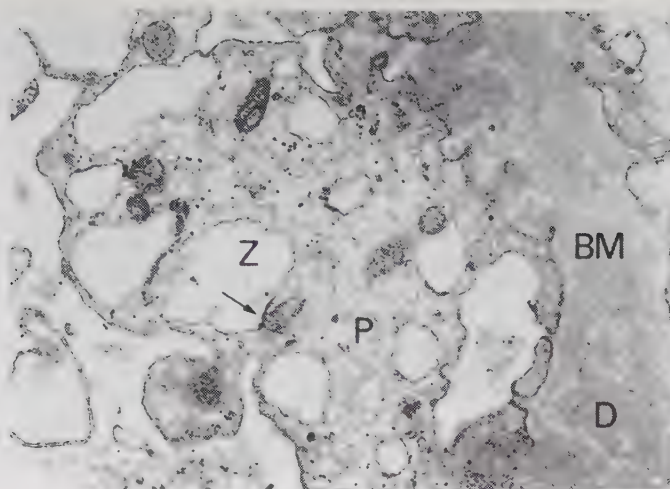


Abb 6a

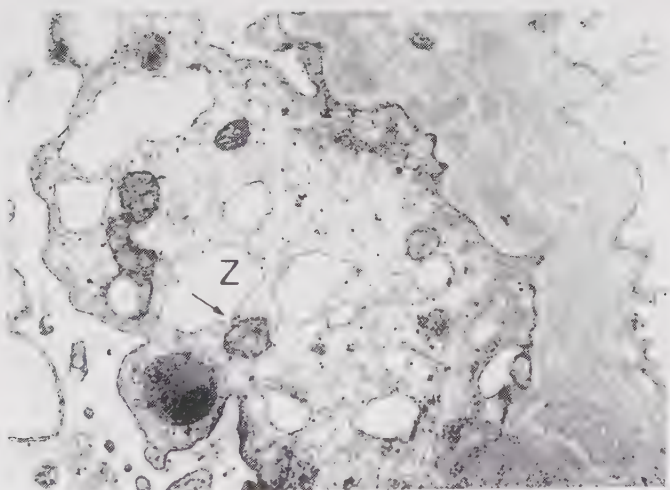


Abb. 6b

Abb. 7: Dünnschnittserie Minimal-changes-Nephrose.

In den Bildern E bis R läßt sich eine intrazelluläre Zisterne (★) in ihrer gesamten Ausdehnung verfolgen.

Mikrovilliartige Strukturen finden sich nicht nur im Kapselraum, sondern sind auch in das Vakuoleninnere einragend zu erkennen (→→)

Bild I.

Die Einmündung eines Pinozytosebläschens (→→) läßt sich in Bild J vermuten.

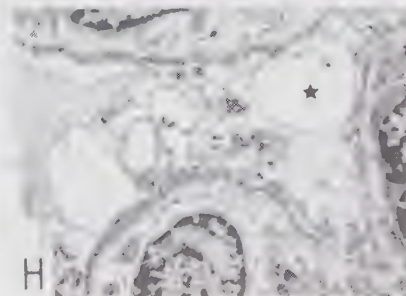
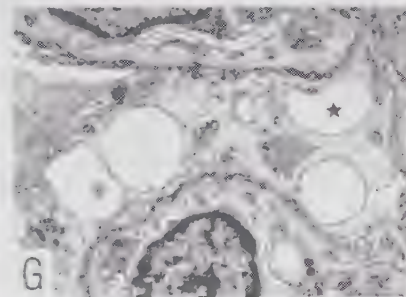
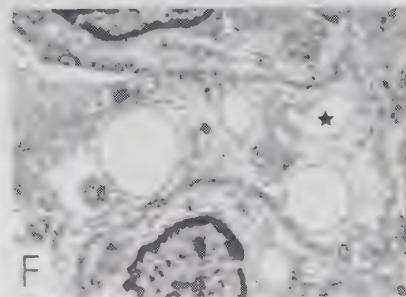
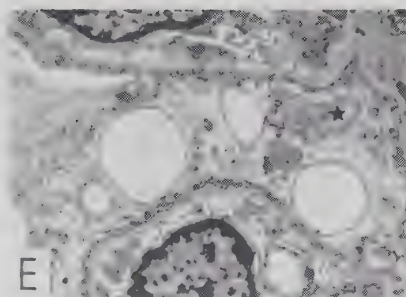
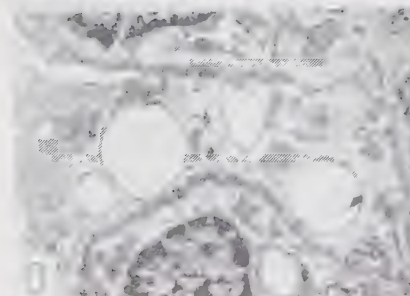
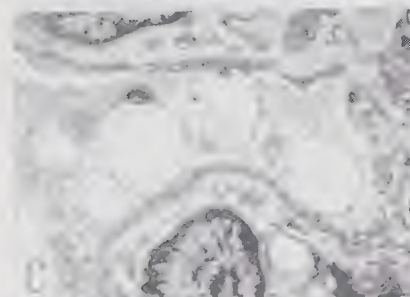
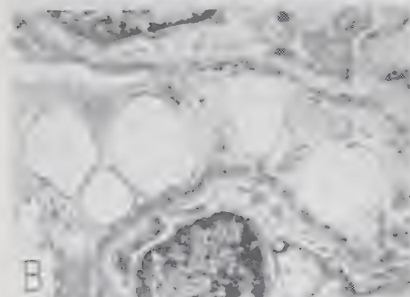
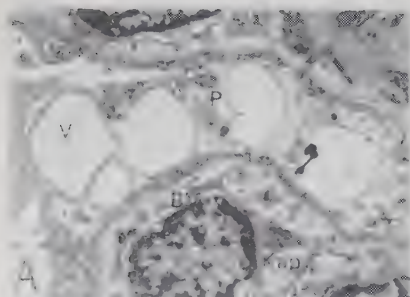
Das Kommunizieren und Separieren zweier Vakuolen zeigen die Bilder K,L,M (→→→).

In den Bildern S und T mündet eine größere Vakuole in den Kapselraum (→→).

Inkonstante Breite der Basalmembran mit leichter Auflockerung auf der endothelialen Seite stellt sich in Bild V dar (→→).

V, Vakuole; P, Podocyt; BM, Basalmembran; Kap., Kapillarlumen.

Bleicitrat/Uranylacetat. Vergr. 11 250 fach.



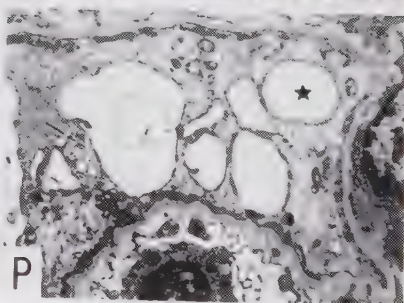
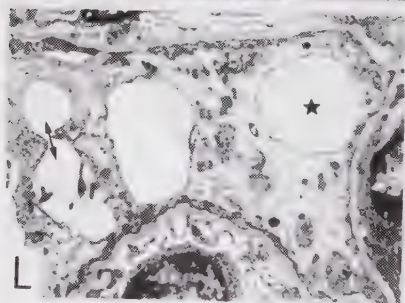
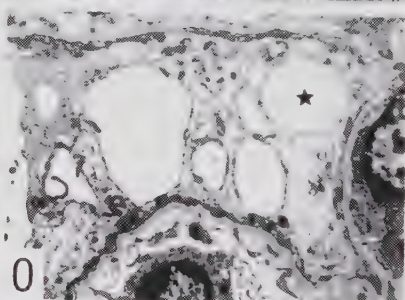
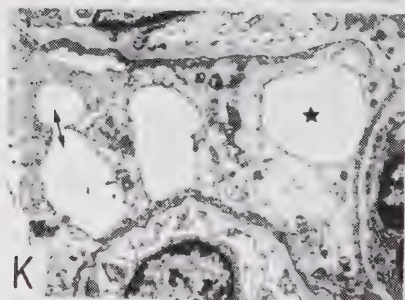
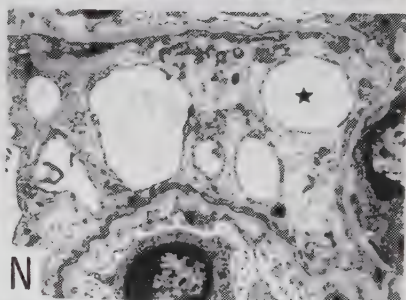
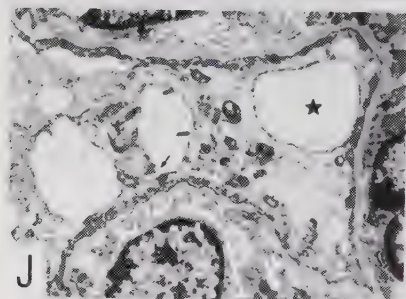
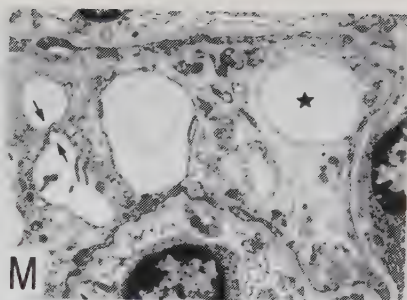
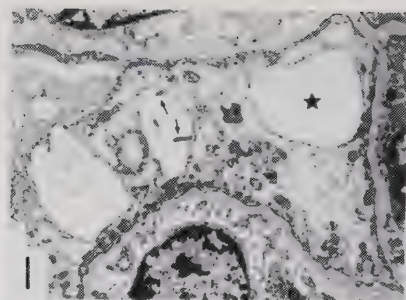


Abb. 7 II

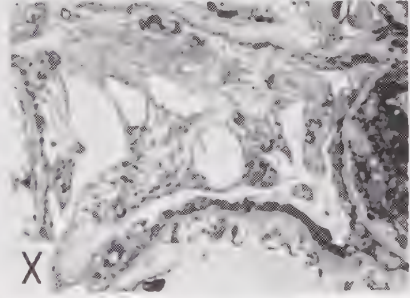
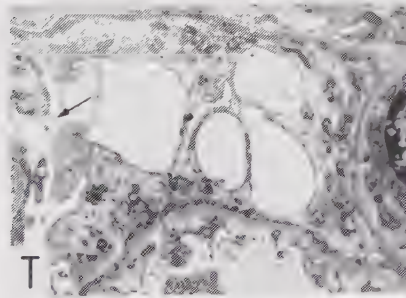
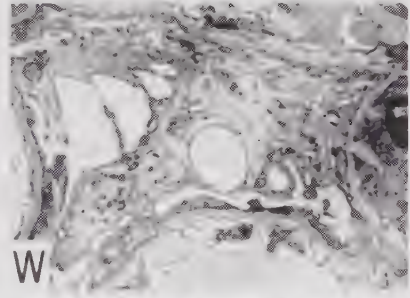
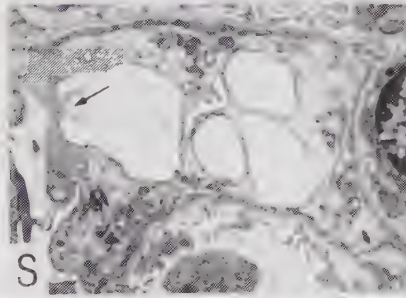
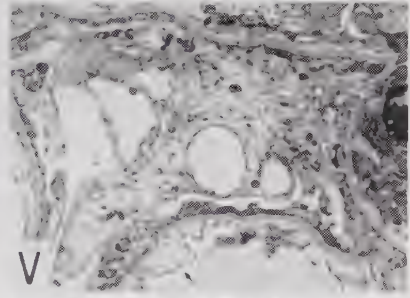
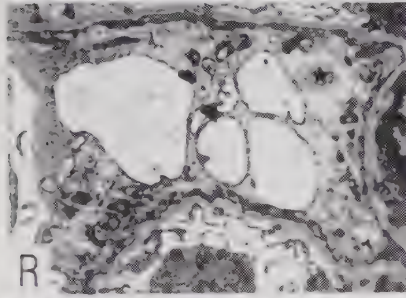
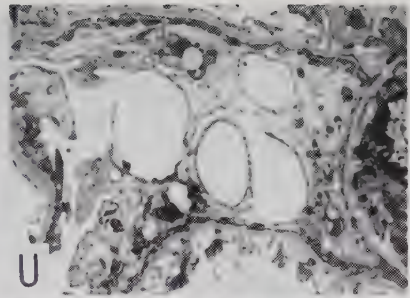
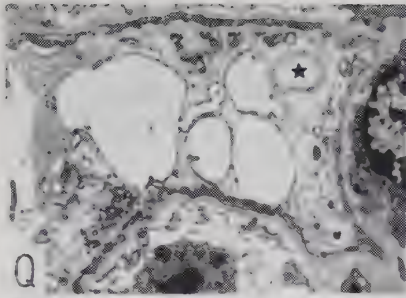


Abb. 7 III

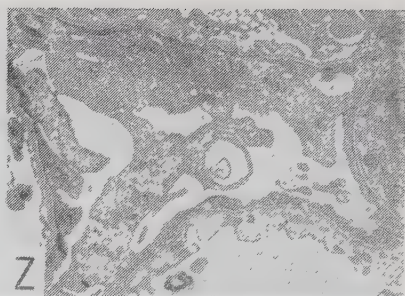
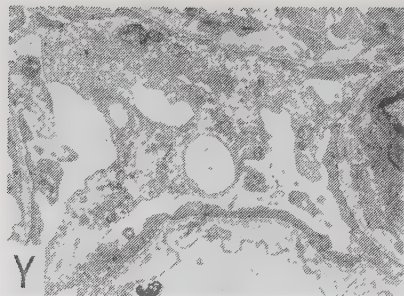


Abb. 7 IV

Abb. 8: Normale Niere: Zahl der Fußfortsätze pro Basalmembranstrecke.
n, Anzahl Messungen; FF, Zahl der Fußfortsätze.

Abb. 9: Perimembranöse Glomerulonephritis: Zahl der Fußfortsätze pro Basalmembranstrecke.
n, Anzahl Messungen, FF, Zahl der Fußfortsätze.

Abb. 10: Anteil der morphologisch unauffälligen Schlitzporen bei der perimembranösen Glomerulonephritis.
n, Anzahl Messungen.

Abb. 11: Diagramm nach Tabelle in Abbildung 9.

Fall-Nr.:	n	FF	FF pro 10 µm
B 7398	178	3048	17,12
B 3600	21	320	15,24
B 7524	<u>42</u>	<u>699</u>	16,64
	241	4067	
$\frac{4067}{241} = 16,87$ Fußfortsätze pro 10 µm Basalmembran			

Abb. 8

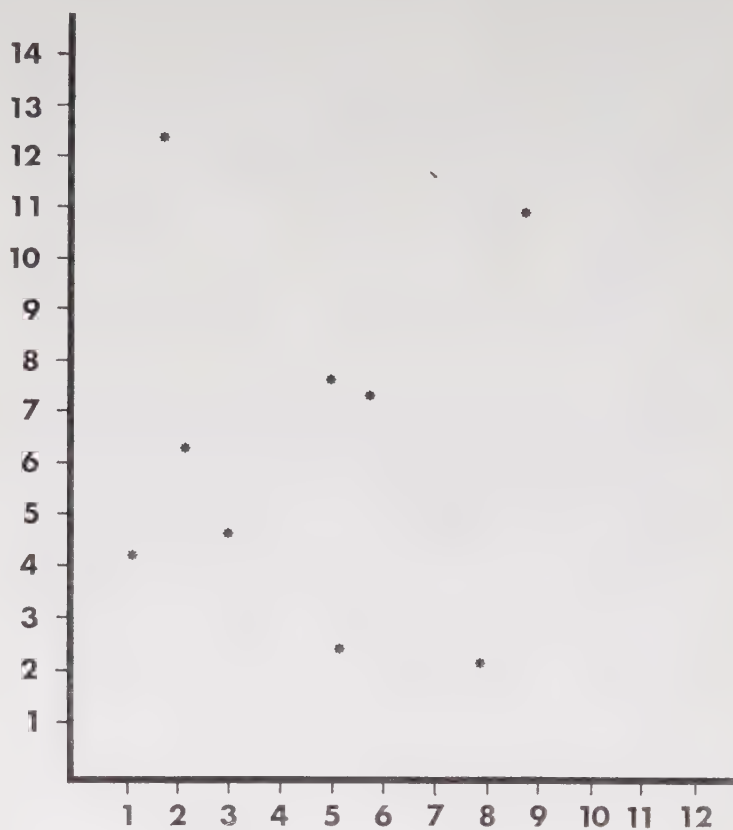
Fall-Nr.:	n	FF	FF/10µm	Proteinurie
B 5838	69	149	2,16	7,9 g/d
B 4626	76	355	4,67	3,0 g/d
B 3630	14	59	4,21	1,2 g/d
B 5795	12	87	7,25	5,8 g/d
B 6674	49	306	6,24	2,2 g/d
B 5774	7	17	2,43	5,2 g/d
B 6074	8	99	12,38	1,8 g/d
B 5051	6	40	6,66	6 % Esb.
B 4824	10	76	7,60	5,0 g/d
B 6129	11	119	10,82	8,8 g/d
B 6092	<u>10</u>	<u>50</u>	5,00	13 % Esb.
	272	1357		
$\frac{1357}{272} = 4,99$ Fußfortsätze pro 10 µm Basalmembran				

Abb. 9

Fall-Nr. :	n	Schlitzporen	Schlitzporen unauffällig
B 5838	13	19	9
B 4626	40	165	135
B 3630	13	42	37
B 5795	11	75	67
B 6674	8	43	32
B 5774	3	10	2
B 6074	6	60	43
B 5051	6	34	28
B 4824	9	59	42
B 6129	7	63	59
B 6092	7	<u>27</u>	<u>13</u>
		597	467
$\frac{467 \times 100}{597} = 78,22 \%$			
morphologisch unauffällige Schlitzporen			

Abb. 10

Fußfortsätze pro 10 μm
Basalmembranstrecke



Proteinurie in g/24 h

Abb. 11

L E B E N S L A U F

Am 23. November 1955 wurde ich als Tochter der Eheleute Herbert und Sieglinde H e i l, geb. Schäfer, in Kaiserslautern-Erfenbach geboren. Von 1962 bis 1966 besuchte ich die dortige Grundschule und wechselte dann zum Burggymnasium in Kaiserslautern. Die Reifeprüfung wurde von mir im Mai 1975 abgelegt.

Im Oktober 1975 erfolgte die Immatrikulation im Fach Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Mit der Ärztlichen Prüfung im Oktober 1981 beendete ich das Studium.

Im Dezember 1981 nahm ich meine berufliche Tätigkeit auf, zunächst in der Radiologischen Abteilung, ab April 1982 in der Pädiatrischen Abteilung der Städtischen Krankenanstalten in Idar-Oberstein.

Im März 1979 heiratete ich meinen Kollegen Ronald La Mar Leppke. Im April 1981 wurde unser Sohn Thorsten Anders geboren.

